

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dexamethasone hameln 4 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 4 mg dexametazón-fosfátu (vo forme dexametazón-fosfátu disodného).

2 ml roztoku obsahujú 8 mg dexametazón-fosfátu (vo forme dexametazón-fosfátu disodného).

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 20 mg propylénglykolu v 1 ml, pozri časti 4.2, 4.4, 4.6 a 4.8.

Tento liek obsahuje 0,42 mg sodíka v 1 ml, pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry a bezfarebný roztok, bez viditeľných častíc.

pH 7,5 – 8,7

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Systémové podávanie

Intravenózne alebo intramuskulárne podanie

Dexamethasone hameln je určený na systémové podávanie intravenóznou alebo intramuskulárnou injekciou, ak nie je možná alebo žiaduca perorálna liečba u nasledovných stavov:

- Opuch mozgu spojený s mozgovým nádorom, neurochirurgickým zásahom, mozgovým abscesom, bakteriálnou meningitídou
- Posttraumatický šok a profylaxia post-traumatického šokového syndrómu pľúc (acute respiratory distress syndrome, ARDS)
- Koronavírusové ochorenie 2019 (COVID-19). Liečba koronavírusového ochorenia 2019 (COVID-19) u dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších, s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg) pacientov, ktorí potrebujú suplementárnu oxygenoterapiu.
- Anafylaktický šok (po predchádzajúcej aplikácii injekcie adrenalínu)
- Závažný, akútny astmatický záchvat
- Začiatková parenterálna liečba extenzívnych, závažných, akútnych ochorení kože ako erythrodermia, pemphigus vulgaris, akútny ekzém
- Začiatková liečba autoimunitných ochorení ako je systémový lupus erythematosus (najmä viscerálne formy)
- Aktívna reumatoidná artritída so závažným, progredujúcim priebehom, napr. rýchlo progredujúce deštruktívne formy a/alebo extraartikulárne manifestácie
- Závažné infekčné ochorenia s toxickými stavmi (napr. tuberkulóza, týfus, brucelóza) iba so

- súbežnou liečbou antiinfektívami
- Paliatívna liečba malígnych tumorov
- Profylaxia a liečba pooperačného vracania alebo vracania vyvolaného cytostatikami ako súčasť antiemetickej liečby

Subkutánne podanie

- Paliatívna liečba malígnych tumorov a prevencia a liečba nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV).

V paliatívnej starostlivosti môže byť Dexamethasone hameln podávaný subkutánne (pozri časť 4.2) ako alternatíva perorálneho podania u pacientov, ktorí užívajú kortikosteroidy kvôli prejavom ako únava, anorexia, refraktérna nevoľnosť a zvracanie alebo ako adjuvantná analgézia a symptomatická liečba kompresie miechy alebo zvýšeného intrakraniálneho tlaku, ak iná forma podávania nie je prijateľná alebo už nie je možná.

Lokálne podávanie

- Intraartikulárna injekcia na liečbu pretrvávajúceho zápalu jedného alebo niekoľkých kĺbov po všeobecnej liečbe chronických zápalových ochorení kĺbov, aktivovanej osteoartritídy, akútnej formy periarthropathia humeroscapularis
- Infiltračná terapia (ak je presne uvedená) nebakteriálnej tendovaginitídy a burzitídy, periartropatie, inzerčnej tendinopatie

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Dávkovanie je závislé od povahy a závažnosti ochorenia a individuálnej odpovede pacientov na liečbu. Vo všeobecnosti sa podávajú relatívne vysoké začiatkové dávky a majú byť výrazne vyššie pri akútnych závažných formách ako pri chronických ochoreniach.

Platia nasledujúce odporúčania pre dávkovanie:

Systémové podávanie

Intravenózne alebo intramuskulárne podanie

Dospelí

- Opuch mozgu:
Začiatková dávka 8 - 10 mg (do 80 mg) i.v., následne 16 - 24 mg (do 48 mg)/deň i.v., rozdelená na 3 - 4 (6) jednotlivé dávky, počas 4 - 8 dní. Môže byť potrebné dlhodobejšie podávanie nižších dávok lieku Dexamethasone hameln počas ožarovania a pri konzervatívnej liečbe neoperovateľných mozgových nádorov.
Opuch mozgu spôsobený bakteriálnou meningitídou: 0,15 mg/kg telesnej hmotnosti každých 6 hodín počas 4 dní.
- Posttraumatický šok a profylaxia posttraumatického šokového syndrómu pľúc (acute respiratory distress syndrome, ARDS):
Začiatková dávka 40 - 100 mg i.v., opakovaná dávka po 12 hodinách alebo 16 - 40 mg každých 6 hodín počas 2 - 3 dní.
- Liečba COVID-19:
6 mg i.v. jedenkrát denne do 10 dní. Trvanie liečby sa má zohľadniť podľa klinickej odpovede a individuálnych požiadaviek pacienta. Starší, pacienti s poruchou funkcie obličiek, poruchou funkcie pečene: Úprava dávky nie je potrebná.

- Anafylaktický šok:
40 - 100 mg i.v. po predchádzajúcej aplikácii injekcie adrenalínu. Dávka sa môže v prípade potreby opakovať.
- Závažný akútny astmatický záchvat:
8 - 20 mg i.v., čo najskôr. Injekciu možno opakovať podľa potreby v dávke 8 mg každé 4 hodiny. Dodatočne sa môže intravenózne podať aminofylín.
- Akútne kožné ochorenia:
Denné dávky 8 - 40 mg i.v., v individuálnych prípadoch až do 100 mg. Nasleduje perorálna liečba klesajúcimi dávkami.
- Aktívna fáza reumatického systémového ochorenia ako je systémový lupus erythematosus:
Denné dávky 6 - 16 mg.
- Aktívna reumatoidná artritída so závažným, progredujúcim priebehom:
Denné dávky 12 - 16 mg pri rýchlych deštruktívnych formách. Pri mimokĺbových prejavoch sa odporúčajú denné dávky 6 - 12 mg.
- Závažné infekčné choroby s toxickými stavmi (napr. tuberkulóza, týfus) iba so súbežnou liečbou antiinfektívami:
Denné dávky 4 - 20 mg i.v.. V individuálnych prípadoch (napr. týfus) je začiatočná dávka až do 200 mg.
- Paliatívna liečba malígnych tumorov:
Začiatočná dávka 8 - 16 mg/deň, pri dlhodobej liečbe 4 - 12 mg/deň.
- Profylaxia a liečba cytostatikami vyvolaného vracania pri antiemeticknej liečbe:
10 - 20 mg i.v. pred začatím chemoterapie, potom podľa potreby 4 - 8 mg dva až trikrát denne počas 1 - 3 dní (stredne emetogénna chemoterapia) alebo do 6 dní (vysoko emetogénna chemoterapia).
- Profylaxia a liečba pooperačného vracania:
Jednorazová dávka 8 - 20 mg i.v. pred začiatkom operácie.

Subkutánne podávanie:

- Paliatívna liečba malígnych tumorov, profylaxia a liečba cytostatikami vyvolanej nevoľnosti a vracania (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)

V paliatívnej starostlivosti môže byť Dexamethasone hameln podávaný subkutánnou injekciou alebo kontinuálnou subkutánnou infúziou (continuous subcutaneous infusion, CSCI). Dávky sa zvyčajne pohybujú v rozmedzí 4,8 - 19,3 mg počas 24 hodín, pričom treba zvážiť národné klinické pokyny a dávky upraviť podľa individuálnej odpovede pacienta.

Pediatrická populácia

- Opuch mozgu spôsobený bakteriálnou meningitídou:
U detí 0,4 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 2 dní. Liečbu začať pred prvou dávkou antibiotík.
- Posttraumatický šok a profylaxia posttraumatického šokového syndrómu pľúc (acute respiratory distress syndrome, ARDS):
Začiatočná dávka u detí je 40 mg i.v., opakovaná dávka po 12 hodinách.

- **Liečba COVID-19:**
Dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším sa odporúča podať 6 mg/dávka i.v. jedenkrát denne do 10 dní. Trvanie liečby sa má zohľadniť podľa klinickej odpovede a individuálnych požiadaviek pacienta.
- **Anafylaktický šok:**
U detí 40 mg i.v. po predchádzajúcej aplikácii injekcie adrenalinu. Dávka sa môže v prípade potreby opakovať.
- **Závažný akútny astmatický záchvat:**
0,15 - 0,3 mg/kg telesnej hmotnosti i.v. alebo 1,2 mg/kg telesnej hmotnosti ako bolus, následne 0,3 mg/kg každých 4 - 6 hodín. Dodatočne sa môže intravenózne podať aminofylín.
- **Profylaxia a liečba pooperačného vracania:**
U detí starších ako dva roky 0,15 – 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti. Maximálna dávka je 16 mg.

Dexamethasone hameln sa nemá použiť u predčasne narodených a donosených novorodencoch (pozri časti 2 a 4.4).

Dexamethasone hameln obsahuje propylénglykol (20 mg v 1 ml) a preto sa má používať **opatrne** u dojčiat a detí mladších ako 5 rokov, najmä ak sú potrebné vyššie dávky alebo sa zvažuje dlhodobá liečba (pozri časti 2 a 4.4).

Lokálne použitie

Pri lokálnej infiltračnej a intraartikulárnej liečbe sa obvykle odporúča dávka 4 - 8 mg. Pri aplikácii do malých kĺbov sa zvyčajne podáva dávka nižšia, a to 2 mg.

Pacienti s poruchou funkcie pečene a obličiek

Vzhľadom na obsah propylénglykolu v lieku je potrebné u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek lekárske monitorovanie (pozri časti 2 a 4.4).

Pri hypotyreóze alebo cirhóze pečene môžu byť postačujúce nízke dávky alebo môže byť potrebné zníženie dávky.

Spôsob podávania

Dĺžka liečby závisí od indikácie.

Dexamethasone hameln sa môže podávať bez miešania alebo riedenia.

Intravenózna, intramuskulárna, intraartikulárna injekcia alebo infiltrácia.

Alternatívne sa môže Dexamethasone hameln pridať, bez zníženia sily lieku, do 0,9% chloridu sodného, 5% glukózy alebo Ringerovho roztoku a podať intravenóznou infúziou:

- u dospelých nepretržite, prerušovane alebo pomocou infúznej trubice
- u detí počas 15 - 20 minút

V paliatívnej starostlivosti sa môže Dexamethasone hameln zriediť 0,9% chloridom sodným a podať pomocou kontinuálnej subkutánnej infúzie (continuous subcutaneous infusion, CSCI).

Infúzne roztoky sa musia použiť do 24 hodín, pričom je potrebné dodržať aseptické opatrenia.

Intraartikulárna injekcia sa má podať za prísnych aseptických podmienok. Na účinnú úľavu od príznakov zvyčajne postačuje jedna intraartikulárna injekcia. Ak je potrebná opakovaná injekcia, nemá sa podať skôr ako po 3 - 4 týždňoch. Na jeden kĺb sa nesmie použiť viac ako 3 - 4 injekcie. Vyžaduje sa lekárska kontrola kĺbu, najmä po opakovaných injekciách.

Lokálna infiltrácia sa má podať za prísnych aseptických opatrení do oblasti s najväčšou bolesťou alebo

úponov šliach. Je potrebné postupovať opatrne, aby sa injekcia nevstrekla priamo do šľachy. Je potrebné vyhnúť sa častým injekciám.

V prípade, že sú pri jednorazovej liečbe potrebné vysoké dávky, má sa zvážiť použitie liekov s dexametazónom s vyššou silou/objemom.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pre lokálnu intraartikulárnu injekciu: infekcia v liečenom kĺbe alebo v jeho bezprostrednej blízkosti, bakteriálna artritída, nestabilita liečeného kĺbu, sklon ku krvácaniu (spontánny alebo vyvolaný antikoagulanciami), periartikulárna kalcifikácia, vaskulárna nekróza kostí, ruptúra šľachy, Charcotov kĺb.
- Pre lokálnu infiltračnú liečbu: ak infekcia v mieste podania nie je primárne liečená antiinfektívami.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri použití lieku Dexamethasone hameln sa u niektorých pacientov pozorovali ojedinelé prípady závažných anafylaktických reakcií s obehovým kolapsom, zástavou srdca, arytmiou, bronchospazmom a/alebo hypotenziou alebo hypertenziou.

Kvôli imunosupresii môže viesť liečba liekom Dexamethasone hameln k zvýšenému riziku bakteriálnych, vírusových, parazitických, oportúnnych a plesňových infekcií. Môže maskovať príznaky existujúcej alebo vyvíjajúcej sa infekcie, čím sa diagnostika sťažuje. Latentné infekcie, ako je tuberkulóza alebo hepatitída B, sa môžu reaktivovať.

Ak počas liečby liekom Dexamethasone hameln vzniknú neobvyklé stresovové situácie alebo fyzický stres (trauma, chirurgický zákrok, pôrod, atď.), môže byť potrebné dočasné zvýšenie dávky.

Pacientom, ktorí sú už liečení systémovými (perorálnymi) kortikosteroidmi z iných dôvodov (napr. pacienti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc), ale nepotrebujú suplementárnu oxygenoterapiu sa systémové kortikosteroidy nemajú vysadiť.

Osobitné upozornenia

Pre nasledujúce indikácie má byť použitá liečba liekom Dexamethasone hameln iba ak je to nevyhnutne potrebné a má byť podaná aj cielená antiinfekčná liečba:

- akútne vírusové infekcie (hepatitída B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, herpetická keratitída)
- HBsAG-pozitívna chronicko-aktívna hepatitída
- približne 8 týždňov pred a 2 týždne po očkovaní živými vakcínami
- systémové mykózy
- parazitózy (napr. nematódy)
- u pacientov s podozrením alebo potvrdenou strongyloidázou (infekcia mrlami) môžu glukokortikoidy viesť k aktivácii a masovej proliferácii týchto parazitov
- poliomyelitída
- lymfadenitída po BCG-očkovaní
- akútne a chronické bakteriálne infekcie
- pri tuberkulóze v anamnéze môže byť použitý len s antituberkulostatikami

Pre nasledujúce indikácie má byť použitá liečba liekom Dexamethasone hameln iba ak je to nevyhnutne potrebné, pričom má byť podaná aj prídavná špecifická liečba:

- gastrointestinálne vredy
- osteoporóza
- závažná srdcová nedostatočnosť

- ťažko kontrolovateľný vysoký krvný tlak
- ťažko kontrolovateľný diabetes mellitus
- psychické problémy (aj v anamnéze) vrátane suicidality. Odporúča sa neurologické alebo psychiatrické monitorovanie.
- glaukóm so zatvoreným uhlom a glaukóm s otvoreným uhlom. Odporúča sa oftalmologické monitorovanie a doplnková liečba.
- vredy rohovky a poranenia rohovky. Odporúča sa oftalmologické monitorovanie a doplnková liečba.

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporúčaný k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (central serous chorioretinopathy, CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Feochromocytómová kríza

Feochromocytómová kríza, ktorá môže byť fatálna, bola hlásená po podávaní systémových kortikosteroidov. Kortikosteroidy majú byť podávané pacientom so suspektným alebo identifikovaným feochromocytómom len po dôkladnom zvážení pomeru prínosu a rizika.

Z dôvodu rizika perforácie čreva sa môže liek Dexamethasone hameln používať iba v nevyhnutných prípadoch a je potrebné zabezpečiť monitoring pacienta pri nasledujúcich súbežných indikáciách:

- závažná ulcerózna kolitída s rizikom perforácie, s možnosťou bez peritoneálneho podráždenia
- divertikulitída
- enteroanastomóza (okamžite po operácii).

Prejavy peritoneálnej iritácie po gastrointestinálnej perforácii nemusia byť prítomné u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky glukokortikoidov.

Počas podávania lieku Dexamethasone hameln môžu mať pacienti s diabetom zvýšenú potrebu inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Počas liečby liekom Dexamethasone hameln je potrebné pravidelne kontrolovať krvný tlak obzvlášť pri podávaní vysokých dávok a u pacientov s ťažko regulovateľným vysokým krvným tlakom.

Pacienti so závažnou srdcovou nedostatočnosťou musia byť pozorne sledovaní vzhľadom na riziko zhoršenia stavu.

U pacientov liečených vysokými dávkami dexametazónu sa môže vyskytnúť bradykardia.

Môžu sa vyskytnúť závažné anafylaktické reakcie.

Pri súbežnom užívaní glukokortikoidov a fluórchinolónov sa zvyšuje riziko porúch šliach, tenditídy a ruptúry šliach.

Počas liečby liekom Dexamethasone hameln môže dôjsť k zhoršeniu pre-existujúcej myasthenia gravis.

Vakcinácia inaktivovanými vakcínami je vo všeobecnosti možná. Avšak je potrebné vziať do úvahy, že vyššie dávky kortikoidov môžu mať vplyv na imunitnú reakciu a na úspešnosť vakcinácie.

Pri vysokých dávkach kortikosteroidov sa má zaistiť dostatočný príjem draslíka a môže byť potrebné diétne obmedzenie príjmu sodíka. Majú sa monitorovať hladiny draslíka v sére.

Pri súbežnom podávaní inhibítorov CYP3A4, vrátane liekov obsahujúcich kobicistát, sa zvyšuje riziko systémových nežiadúcich účinkov. Tejto kombinácii sa treba vyhnúť, s výnimkou prípadov, kedy prínos liečby prevažuje zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov. V takom prípade

sa majú u pacientov sledovať systémové účinky kortikosteroidov.

Náhle prerušenie liečby liekom Dexamethasone hameln po približne 10 dňoch môže mať za následok exacerbáciu alebo relaps základného ochorenia a akútnej adrenokortikálnej nedostatočnosti/abstinénčny syndróm z prerušenia liečby kortizónom. Preto sa má dávka pomaly znižovať, ak sa má liečba ukončiť.

Niektoré vírusové ochorenia, ako ovčie kiahne alebo osýpky, môžu byť u pacientov liečených glukokortikoidmi veľmi závažné. Pacientom s oslabenou imunitou, ktorí v minulosti nemali ovčie kiahne alebo osýpky hrozí mimoriadne riziko. Ak sú títo ľudia počas liečby liekom Dexamethasone hameln v kontakte s osobami infikovanými ovčimi kiahňami alebo osýpkami, musí sa v prípade potreby začať preventívna liečba.

V rámci skúseností po uvedení lieku na trh bol u pacientov s hematologickými malignitami po použití dexametazónu samotného alebo v kombinácii s inými chemoterapeutickými liekmi hlásený syndróm z rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome, TLS). Pacienti s vysokým rizikom TLS, napríklad pacienti s vysokou rýchlosťou proliferácie, vysokou nádorovou záťažou a vysokou citlivosťou na cytotoxické lieky majú byť pozorne sledovaní a majú sa zaviesť príslušné opatrenia.

Intravenózne podávanie má byť pomalou injekciou, počas 2 - 3 minút. Po príliš rýchlom podaní sa môžu vyskytnúť krátke a neškodné nežiaduce účinky, ako nepríjemné pichanie alebo parestézia. Tieto môžu trvať až do 3 minút.

Dexamethasone hameln je určený na krátkodobé použitie. Pri použití počas dlhšieho obdobia sa majú zvážiť ďalšie upozornenia a opatrenia, ako sú opísané pri dlhodobom podávaní liekov obsahujúcich glukokortikoidy.

Po lokálnom podaní sa majú vziať do úvahy možné systémové nežiaduce účinky a interakcie.

Intraartikulárne podávanie glukokortikoidov zvyšuje riziko infekcií kĺbov. Dlhodobé podávanie a opakované injekcie glukokortikoidov do nosných kĺbov môžu zhoršiť zmeny kĺbov súvisiace s opotrebovaním. Je to pravdepodobne kvôli nadmernému zaťaženiu postihnutých kĺbov po zmiernení bolesti alebo iných príznakov.

Deti a dospievajúci

Vo fáze rastu detí sa musí starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby liekom Dexamethasone hameln.

Predčasne narodení novorodenci

Dostupné dôkazy poukazujú na dlhodobé nežiaduce účinky na neurologický vývin po skorej liečbe (< 96 hodín po narodení) u predčasne narodených novorodencov s chronickým ochorením pľúc pri začiatkovej dávke 0,25 mg/kg dvakrát denne.

Hypertrofická kardiomyopatia

Hypertrofická kardiomyopatia bola hlásená po systémovom podávaní kortikosteroidov vrátane dexametazónu predčasne narodeným deťom. Vo väčšine hlásených prípadov to bolo po ukončení liečby reverzibilné. U predčasne narodených detí, ktoré sa liečia systémovým dexametazónom, sa má vykonať diagnostické vyšetrenie a monitorovanie funkcie a štruktúry srdca (časť 4.8).

Propylénglykol

Vzhľadom na obsah propylénglykolu v lieku (20 mg v 1 ml) je potrebná opatrnosť u dojčiat a detí mladších ako 5 rokov, ak sa použijú vysoké dávky lieku Dexamethasone hameln a/alebo liečba trvá dlhšiu dobu (pozri časti 2 a 4.2). Nasledujúce skupiny pediatrickej populácie sú obzvlášť rizikové pre vznik propylénglyklovej toxicity:

- Novorodenci (novonarodené dojčatá mladšie ako 4 týždne)

Dexamethasone hameln sa nemá používať u predčasne narodených alebo donosených novorodencov. Liek môže byť použitý u novorodencov iba po dôkladnom individuálnom posúdení, ak prínos liečby prevažuje jej riziko.

Ak sú u novorodencov potrebné vyššie dávky lieku Dexamethasone hameln ako 0,05 ml/kg/deň, príjem propylénglykolu môže prekročiť maximálny prah bezpečnosti **1 mg/kg/deň**. Prekročenie tohto prahu bezpečnosti môže u novorodencov spôsobiť závažné nežiaduce účinky, ak sa súbežne podáva akýkoľvek substrát pre alkoholdehydrogenázu, ako je etanol, najmä ak sa podávajú iné lieky, ktoré obsahujú propylénglykol alebo alkohol. Je potrebné dôkladne sledovať akýkoľvek prejav toxicity.

- *Dojčatá (deti staršie ako 4 týždne) a deti mladšie ako 5 rokov*

Ak sú potrebné vyššie dávky lieku Dexamethasone hameln ako 2,5 ml/kg/deň, príjem propylénglykolu môže prekročiť maximálny prah bezpečnosti **50 mg/kg/deň**. Súbežné podávanie propylénglykolu v dávkach 50 mg/kg/deň, a vyšších, s akýmkoľvek substrátom pre alkoholdehydrogenázu (ako je napr. etanol) môže vyvolať závažné nežiaduce účinky u **dojčiat a detí mladších ako 5 rokov**, najmä ak užívajú iné lieky, ktoré obsahujú propylénglykol alebo alkohol. U tejto skupiny pacientov sa má liek Dexamethasone hameln používať s opatnosťou.

Vo fáze rastu detí sa musí starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby liekom Dexamethasone hameln.

Staršie osoby

U starších pacientov je zvýšené riziko osteoporózy, preto je potrebné starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby liekom Dexamethasone hameln.

Porucha funkcie pečene a obličiek

Vzhľadom na obsah propylénglykolu v lieku je u pacientov s renálnou insuficienciou alebo so zlyhávaním pečene potrebný častý lekársky monitoring, pretože boli hlásené rôzne nežiaduce účinky, prisudzované propylénglykolu, ako porucha funkcie obličiek (akútna tubulárna nekróza), akútne zlyhávanie obličiek a porucha funkcie pečene (pozri časti 2 a 4.2). Denná expozícia propylénglykolu u týchto pacientov nemá prekročiť **50 mg/kg**, čo zodpovedá 2,5 ml/kg/deň lieku Dexamethasone hameln.

Užívanie lieku Dexamethasone hameln môže viesť k pozitívnym výsledkom dopingových testov.

Sodík

Tento liek obsahuje 43 mg (1,9 mmol) sodíka v každej maximálnej jednotlivej dávke (350 mg pre osobu s telesnou hmotnosťou 70 kg), čo zodpovedá 2,15% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie nesteroidových protizápalových liekov (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID), salicylátov a indometacínu zvyšuje riziko gastrointestinálnych vredov a krvácania.

Estrogény (napr. inhibítory ovulácie) môžu predlžovať biologický polčas glukokortikoidov a preto môže byť účinok kortikoidov zvýšený.

Lieky, ktoré indukujú CYP3A4, ako fenytoín, barbituráty, karbamazepín, primidón a rifampicín môžu zvyšovať metabolický klírens kortikosteroidov, čo vedie k zníženiu hladiny v krvi a k zníženej fyziologickej aktivite. Môže byť potrebné dávku upraviť.

Inhibítory CYP3A4 (vrátane ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru a kobicistátu) môžu znížiť klírens dexametazónu, čo môže viesť k zvýšeniu účinku a potlačeniu funkcie nadobličiek/Cushingovmu syndrómu. Tejto kombinácii sa treba vyhnúť, s výnimkou prípadov, kedy prínos liečby prevažuje

zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov. V takom prípade sa majú u pacientov sledovať systémové účinky kortikosteroidov.

Efedrín môže zrýchliť metabolizmus glukokortikoidov a tým znížiť ich účinnosť.

Súbežná liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (angiotensin-converting enzyme, ACE) zvyšuje riziko zmien v krvnom obraze.

Toxicita digoxínu (srdcového glykozidu) môže byť kortikosteroidami zvýšená kvôli nerovnováhe elektrolytov (nedostatku draslíka).

Ak sa kortikosteroidy podávajú súčasne s diuretikami alebo prehľadlami znižujúcimi hladinu draslíka, je potrebné pacientov starostlivo sledovať kvôli vzniku hypokaliémie v dôsledku zvýšeného vylučovania draslíka.

Súčasná liečba kortikosteroidmi môže zmeniť účinok kumarínových antikoagulancií. U pacientov, ktorí súbežne užívajú kortikosteroidy a kumarínové antikoagulanciá, je nevyhnutné časté sledovanie protrombínového času, aby sa zabránilo spontánnemu krvácaniu. V prípade súbežného užívania môže byť nevyhnutná úprava dávky antikoagulancia.

Kortikosteroidy znižujú žiaduci účinok hypoglykemizujúcich liekov (vrátane inzulínu).

Súbežné použitie glukokortikoidov a atropínu alebo iných anticholinergík môže viesť k zvýšeniu vnútroočného tlaku.

Pri súbežnom použití glukokortikoidov a nedepolarizujúcich myorelaxancií sa môže vyskytnúť dlhšia relaxácia svalov.

Kortikosteroidy môžu spôsobiť pokles koncentrácie prazikvantelu v krvi.

Pri súbežnom použití dexametazónu a chlorochínu, hydroxychlorochínu a meflochínu existuje zvýšené riziko myopatií a kardiomyopatií.

Po podaní protirelénu môže byť spomalený nárast hormónu štítnej žľazy (thyroid stimulating hormone, TSH).

Pri súbežnom podávaní imunosupresív je zvýšená citlivosť na infekcie a možné zhoršenie alebo manifestácia latentných infekcií. V kombinácii s cyklosporínom sú hladiny cyklosporínu v krvi zvýšené a existuje zvýšené riziko mozgových záchvatov.

Súbežné použitie s fluórchinolónmi môže zvyšovať riziko porúch šliach.

Kožné reakcie pri alergických testoch môžu byť potlačené.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dexametazón prechádza cez placentu.

Počas gravidity, obzvlášť v prvom trimestri, sa má dexametazón podávať iba po dôkladnom zvážení prínosov a rizika. Kortikosteroidy sa majú použiť len ak predpokladaný prínos pre matku prevýši možné riziko pre plod.

Pri dlhodobej alebo opakovanej liečbe glukokortikoidmi počas tehotenstva nie je možné vylúčiť poruchy rastu plodu.

V štúdiách sa preukázalo zvýšené riziko novorodeneckej hypoglykémie po prenatálnom podaní krátkodobej liečby kortikosteroidmi vrátane dexametazónu ženám s rizikom predčasného pôrodu v neskorších štádiach tehotenstva.

Podávanie kortikosteroidov gravidným zvieratám môže spôsobiť abnormality vývinu plodu vrátane rázštepú podnebia, spomalenia vnútromaternicového rastu a môže mať vplyv na rast a vývin mozgu. Neexistuje žiadny dôkaz, že kortikosteroidy spôsobujú zvýšenú incidenciu kongenitálnych abnormalít, ako je rázštep podnebia/pery u ľudí (pozri časť 5.3).

Ak sa glukokortikoidy podávajú ku koncu tehotenstva, existuje riziko atrofie kôry nadobličiek, čo môže vyžadovať substitučnú liečbu u novorodencov.

Dexamethasone hameln obsahuje propylénglykol. Hoci sa na zvieratách a u ľudí nepreukázalo, že propylénglykol spôsobuje reprodukčnú a vývinovú toxicitu, môže sa dostať k plodu. Počas tehotenstva sa má liek Dexamethasone hameln používať opatrne. Možné prínosy a riziká spojené s liečbou steroidmi a propylénglykolom je potrebné prehodnotiť dôkladne a na individuálnej báze.

Dojčenie

Dexametazón prechádza do materského mlieka. Neboli zaznamenané žiadne prípady poškodenia dieťaťa.

Dexamethasone hameln sa má počas dojčenia používať s opatrnosťou a iba v nevyhnutných prípadoch. Potencionálne prínosy a riziká liečby je potrebné prehodnotiť dôkladne a na individuálnej báze.

Ak si ochorenie vyžaduje vyššie dávky, dojčenie sa musí prerušiť.

Dexamethasone hameln obsahuje propylénglykol. Hoci sa na zvieratách a u ľudí nepreukázalo, že propylénglykol spôsobuje reprodukčnú a vývinovú toxicitu, bol prítomný v mlieku. Dexamethasone hameln sa má počas dojčenia používať s opatrnosťou. Je potrebné starostlivo a na individuálnej báze prehodnotiť možné prínosy a riziká spojené s liečbou steroidmi a propylénglykolom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dexamethasone hameln nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; to isté platí pre prácu v nebezpečnom prostredí.

4.8 Nežiaduce účinky

Riziko nežiaducich účinkov je počas krátkodobej liečby dexametazónom nízke. Avšak pri krátkodobej liečbe vysokými parenterálnymi dávkami sa môžu vyskytnúť zmeny v elektrolytoch, výskyt opuchov, prípadné zvýšenie krvného tlaku, zástava srdca, poruchy srdcového rytmu alebo záchvaty, a je možné pozorovať aj klinické prejavy infekcií. Pozornosť sa má venovať možným žalúdočným a črevným vredom (často vyvolaných stresom), pretože liečba kortikoidmi môže znížiť ich príznaky a znížiť glukózovú toleranciu.

Frekvencia predpokladaných nežiaducich účinkov, vrátane supresie hypotalamo-hypofýzovo-nadobličkovej osi, závisí od účinnosti lieku, dávky, načasovania dávky a trvania liečby (pozri časť 4.4).

Frekvencia nežiaducich účinkov je uvedená podľa nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Neznáme	Maskovanie infekcií, manifestácia, exacerbácia alebo reaktivácia vírusových infekcií, plesňových infekcií, bakteriálnych, parazitických a oportúnnych infekcií, aktivácia strongyloidázy (pozri časť 4.4).
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	Mierna leukocytóza, lymfocytopenia, eozinopenia, polycytémia.
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Reakcie z precitlivenosti (napr. exantém vyvolaný liekmi), závažné anafylaktické reakcie, ako sú arytmie, bronchospazmus, hyper- alebo hypotenzia, obehový kolaps, zástava srdca, oslabenie imunitného systému.
Poruchy endokrinného systému	Neznáme	Cushingov syndróm (typické príznaky: mesiačikovitá tvár, centrálna obezita a pletora), supresia nadobličiek (pozri časť 4.4).
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme	Retencia sodíka s edémom, zvýšené vylučovanie draslíka (riziko arytmií), zvýšenie telesnej hmotnosti, znížená glukózová tolerancia, diabetes mellitus, hypercholesterolémia a hypertriglyceridémia, zvýšená chuť do jedla.
Psychické poruchy	Neznáme	Depresia, podráždenosť, eufória, zvýšená nálada, psychózy, mánia, halucinácie, emocionálna labilita, úzkosť, poruchy spánku, suicidalita.
Poruchy nervového systému	Neznáme	Pseudotumor cerebri, manifestácia latentnej epilepsie, zvýšenie citlivosti na záchvaty pri manifestnej epilepsii.
Poruchy oka	Neznáme	Katarakta, najmä so zadnou subkapsulárnou opacitou, glaukómom, zhoršením príznakov spojených s vredom rohovky, zvýšeným výskytom vírusových, plesňových a bakteriálnych infekcií oka, zhoršením bakteriálnych infekcií rohovky, ptózou, mydriázou, chemózou, iatrogénnou perforáciou skléry, chiorétinopatiou. Zriedkavé prípady reverzibilného exoftalmu a rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4).
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Neznáme	Hypertrofická kardiomyopatia u predčasne narodených detí (pozri časť 4.4).
Poruchy ciev	Neznáme	Hypertenzia, zvýšený výskyt artériosklerózy a trombózy, vaskulitída (tiež ako abstinenčný syndróm po dlhodobej liečbe), zvýšená krehkosť kapilár.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme	Gastrointestinálne vredy, gastrointestinálne krvácanie, pankreatitída, žalúdočné ťažkosti.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme	Striae rubra, atrofia, telangiektázia, petechie, ekchymóza, hypertrichóza, steroidmi indukované akné, rosacea podobná (periorálna) dermatitída, zmeny pigmentácie kože.
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Neznáme	Myopatia, svalová atrofia a slabosť, steroidová myopatia, osteoporóza (závislá od dávky, možná aj

		pri krátkodobom podávaní), aseptická nekróza kostí, poruchy šľachy, tendinitída, pretrhnutie šľachy, epidurálna lipomatóza, inhibícia rastu u detí.
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Neznáme	Poruchy sekrécie pohlavných hormónov (ktoré spôsobujú nepravidelnú menštruáciu až po amenoreu, hirsutizmus, impotencia).
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Neznáme	Oneskorené hojenie rán.

Lokálne podávanie:

Lokálne podráždenie a neznášanlivosť sú možné (pocit tepla, dlhodobá bolesť). Atrofia kože a atrofia subkutánneho tkaniva v mieste podania injekcie sa nedajú vylúčiť, ak sa kortikoidy neaplikujú opatrne do kĺbovej dutiny.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie**Príznaky:**

Akútna intoxikácia dexametazónom nie je známa. V prípade chronického predávkovania sa dá očakávať zvýšenie nežiaducich účinkov (pozri časť 4.8), najmä účinkov na endokrinný systém, metabolizmus a elektrolyty.

Antidotum nie je k dispozícii. Reakcie spôsobené chronickou intoxikáciou si väčšinou nevyžadujú liečbu, pokiaľ pacient nie je v stave, kedy je neobvykle náchylný na nežiaduce účinky kortikosteroidov. V takom prípade sa má podľa potreby začať symptomatická liečba.

Anafylaktickú reakciu a reakciu z hypersenzitivity možno liečiť adrenalinom, pretlakovým umelým dýchaním a aminofylínom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: kortikosteroidy na systémové použitie, glukokortikoidy, ATC kód: H02AB02

Farmakodynamické účinky

Dexametazón je mono-fluórovaný glukokortikoid s výraznými antialergickými, protizápalovými a membránu stabilizačnými vlastnosťami a účinkami na metabolizmus sacharidov, bielkovín a tukov.

Dexametazón má účinky iných základných glukokortikoidov a patrí k najúčinnjším látkam tejto skupiny. Dexametazón má približne 7,5-krát väčší glukokortikoidný účinok ako prednizolón a prednizón a v porovnaní s hydrokortizónom je 30-krát účinnejší, bez mineralokortikoidných účinkov.

Glukokortikoidy, ako dexametazón, prejavujú svoje biologické účinky aktiváciou transkripcie génov citlivých na kortikosteroidy. Protizápalové, imunosupresívne a antiproliferatívne účinky sú spôsobené, okrem iných mechanizmov, zníženou tvorbou, uvoľňovaním a aktivitou zápalových mediátorov, inhibíciou špecifických funkcií a migráciou zápalových buniek. Kortikosteroidy môžu okrem toho zabrániť účinku senzibilizovaných T-lymfocytov a makrofágov na cieľové bunky.

Ak sa vyžaduje dlhodobá liečba kortikoidmi, musí sa zvážiť možnosť vyvolania prechodnej adrenálnej insuficiencie. Potlačenie osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky tiež závisí od individuálnych faktorov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť – COVID-19

Klinická účinnosť

Štúdia RECOVERY (Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ je skúšajúcim-iniciovaná, individuálne randomizovaná, kontrolovaná, otvorená štúdia adaptívnej platformy na vyhodnotenie účinkov potenciálnej liečby pacientov hospitalizovaných s COVID-19.

Do štúdie sa zapojilo 176 nemocničných zariadení vo Veľkej Británii.

6425 pacientov bolo randomizovaných na liečbu buď dexametazónom (2104 pacientov), alebo štandardným postupom (4321 pacientov). U 89 % pacientov bola laboratórne potvrdená infekcia SARS-CoV-2.

Pri randomizácii 16 % pacientov dostávalo liečbu invazívnou mechanickou ventiláciou alebo mimotelovou membránovou oxygenáciou, 60 % dostávalo iba kyslík (s neinvazívnou ventiláciou alebo bez nej) a 24 % nedostávalo žiadnu liečbu.

Priemerný vek pacientov bol 66,1 +/- 15,7 rokov. 36 % pacientov boli ženy. 24 % pacientov malo v anamnéze diabetes, 27 % srdcové choroby a 21 % chronické pľúcne choroby.

Primárny koncový ukazovateľ

Mortalita po 28 dňoch bola signifikantne nižšia v skupine s dexametazónom ako v skupine so štandardným postupom, pričom úmrtia boli hlásené u 482 z 2104 pacientov (22,9 %) a u 1110 z 4321 pacientov (25,7 %) v uvedenom poradí (pomer výskytu 0,83; 95 % interval spoľahlivosti [IS] 0,75 až 0,93; $p < 0,001$).

V skupine s dexametazónom bol výskyt úmrtí nižší ako v skupine so štandardným postupom u pacientov liečených invazívnou mechanickou ventiláciou (29,3 % oproti 41,4 %; pomer výskytu 0,64; 95 % IS 0,51 až 0,81) a u pacientov so suplementárnou oxygenoterapiou bez invazívnej mechanickej ventilácie (23,3 % oproti 26,2 %; pomer výskytu 0,82; 95 % IS 0,72 až 0,94).

Nezistil sa jasný účinok dexametazónu u pacientov, ktorí pri randomizácii nedostávali žiadnu respiračnú podporu (17,8 % oproti 14,0 %; pomer výskytu 1,19; 95 % IS 0,91 až 1,55).

Sekundárne koncové ukazovatele

Pacienti v skupine s dexametazónom mali kratšiu hospitalizáciu ako pacienti v skupine so štandardným postupom (medián 12 dní oproti 13 dní) a väčšiu pravdepodobnosť prežitia do 28 dní (pomer výskytu 1,10; 95 % IS 1,03 až 1,17).

V súlade s primárnym koncovým ukazovateľom bol najväčší účinok pri prepustení do 28 dní pozorovaný u pacientov, ktorí pri randomizácii dostávali invazívnu mechanickú ventiláciu (pomer výskytu 1,48; 95 % IS 1,16 až 1,90), potom v skupine dostávajúcej iba kyslík (pomer výskytu 1,15; 95 % IS 1,06 až 1,24), bez priaznivého účinku u pacientov, ktorí kyslík nedostávali (pomer výskytu 0,96; 95 % IS 0,85 až 1,08).

Výsledky	Dexametazón (n = 2104)	Štandardný postup (n = 4321)	Pomer výskytu alebo pomer rizika (95 % IS)*
Počet pacientov/celkový počet pacientov (%)			
Primárny koncový ukazovateľ			
Mortalita po 28 dňoch	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75 – 0,93)

¹ www.recoverytrial.net

Sekundárne koncové ukazovatele			
Prepustenie z nemocnice do 28 dní	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03 – 1,17)
In vazívna mechanická ventilácia alebo úmrtie†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84 – 1,01)
In vazívna mechanická ventilácia	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62 – 0,95)
Úmrtie	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84 – 1,03)

* Pomer výskytu bol upravený pre vek, s ohľadom na výsledky mortality po 28 dňoch a prepustenia z nemocnice. Pomer rizika bol upravený pre vek s ohľadom na liečbu invazívnou mechanickou ventiláciou alebo úmrtie a pre jednotlivé subkategórie.

† Z tejto kategórie sú vylúčení pacienti, ktorí boli randomizovaní na liečbu invazívnou mechanickou ventiláciou.

Bezpečnosť

So skúmanou liečbou súviseli štyri závažné nežiaduce udalosti (ZNU): dve ZNU hyperglykémie, jedna ZNU psychóza vyvolaná steroidmi a jedna ZNU krvácania z hornej časti gastrointestinálneho traktu. Všetky udalosti boli vyriešené.

Analýza podskupín

Účinky alokácie DEXAMETAZÓNU na mortalitu po 28 dňoch, podľa veku a respiračnej podpory pri randomizácii²

	Dexametazón	Štandardný postup		RR (95 % IS)
Bez kyslíku ($\chi^2 = 0,70$; $p = 0,40$)				
< 70	10/197 (5,1 %)	18/462 (3,9 %)		1,31 (0,60 - 2,83)
≥ 70 < 80	25/114 (21,9 %)	35/224 (15,6 %)		1,46 (0,88 - 2,45)
≥ 80	54/190 (28,4 %)	92/348 (26,4 %)		1,06 (0,76 - 1,49)
Medzisúččet	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)		1,19 (0,91 - 1,55)
Len kyslík ($\chi^2 = 2,54$; $p = 0,11$)				
< 70	53/675 (7,9 %)	193/1473 (13,1 %)		0,58 (0,43 - 0,78)
≥ 70 < 80	104/306 (34,0 %)	178/531 (33,5 %)		0,98 (0,77 - 1,25)
≥ 80	141/298 (47,3 %)	311/600 (51,8 %)		0,85 (0,70 - 1,04)
Medzisúččet	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)		0,82 (0,72 - 0,94)
Mechanická ventilácia ($\chi^2 = 0,28$; $p = 0,60$)				
< 70	66/269 (24,5 %)	217/569 (38,1 %)		0,61 (0,46 - 0,81)
≥ 70 < 80	26/49 (53,1 %)	58/104 (55,8 %)		0,85 (0,53 - 1,34)
≥ 80	3/6 (50,0 %)	8/10 (80,0 %)		0,39 (0,10 - 1,47)
Medzisúččet	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)		0,64 (0,51 - 0,81)
Všetci pacienti	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)		0,83 (0,75 - 0,93) $p < 0,001$
			Dexametazón zlepšenie	Štandardný postup zlepšenie

^{2 3} (zdroj: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

Účinky alokácie DEXAMETAZÓNU na mortalitu po 28 dňoch, podľa respiračnej podpory pri randomizácii a anamnézy chronických ochorení³

	Dexametazón	Štandardný postup	0.5 0.75 1 1.5 2	RR (95 % IS)
Bez kyslíku ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,78$)				
Predchádzajúce ochorenie	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)		1,22 (0,89 - 1,66)
Bez predchádzajúceho ochorenia	24/188 (12,8 %)	45/436 (10,3 %)		1,12 (0,68 - 1,83)
Medzisúčet	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)		1,19 (0,91 - 1,55)
Len kyslík ($\chi^2 = 2,05$; $p = 0,15$)				
Predchádzajúce ochorenie	221/702 (31,5 %)	481/1473 (32,7 %)		0,88 (0,75 - 1,03)
Bez predchádzajúceho ochorenia	77/577 (13,3 %)	201/1131 (17,8 %)		0,70 (0,54 - 0,91)
Medzisúčet	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)		0,82 (0,72 - 0,94)
Mechanická ventilácia ($\chi^2 = 1,52$; $p = 0,22$)				
Predchádzajúce ochorenie	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)	0,75 (0,54 - 1,02)	
Bez predchádzajúceho ochorenia	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)	0,56 (0,40 - 0,78)	
Medzisúčet	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)	0,64 (0,51 - 0,81)	
Všetci pacienti	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)	0,83 (0,75 - 0,93) p < 0,001	
			Dexametazón zlepšenie	Štandardný postup zlepšenie

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Väzba dexametazónu na plazmatické bielkoviny je menšia ako u väčšiny ostatných kortikosteroidov a odhaduje sa na asi 77 %. Dexametazón sa viaže v závislosti od dávky na plazmatické albumíny. Pri veľmi vysokých dávkach najväčšia časť voľne cirkuluje v krvi. Pri hypoalbuminémii stúpa podiel neviazaného (aktívneho) kortikoidu. Po intravenóznom podaní rádioaktívne označeného dexametazónu u ľudí je maximálna koncentrácia dexametazónu v mozgovomiechovom moku, približne 1/6 jeho plazmatickej koncentrácie. Plazmatický polčas dexametazónu je približne 190 minút.

Vďaka svojmu biologickému polčasu viac ako 36 hodín patrí dexametazón ku glukokortikoidom s veľmi dlhým účinkom. Pri dlhodobom podávaní môže dôjsť k jeho hromadeniu a predávkovaniu kvôli jeho dlhému trvaniu účinku.

Eliminácia

Priemerný (sérový) eliminačný polčas dexametazónu u dospelých je približne 250 minút (+ 80 minút).

Vylučuje sa prevažne obličkami vo forme voľného dexametazónalkoholu. Je čiastočne metabolizovaný. Metabolity sa vylučujú tiež prevažne obličkami ako glukonáty alebo sírany. Až 65 % dávky sa vylúči močom do 24 hodín. Renálna dysfunkcia významne neovplyvňuje elimináciu dexametazónu. Eliminačný polčas je pri závažných ochoreniach pečene predĺžený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita:

LD₅₀ pre dexametazón je po jednorazovej perorálnej aplikácii do 7 dní u myši 16 g/kg telesnej hmotnosti a u potkanov viac ako 3 g/kg telesnej hmotnosti. Po jednorazovej subkutánnej aplikácii je LD₅₀ u myši viac ako 700 mg/kg telesnej hmotnosti a u potkanov približne 120 mg/kg telesnej hmotnosti v prvých 7

dňoch. Pri 21-dňovom pozorovaní sa tieto hodnoty znižujú, čo sa považuje za dôsledok závažných infekčných chorôb zapríčinených hormonálne vyvolanou imunosupresiou.

Chronická toxicita:

Neexistujú žiadne údaje o chronickej toxicite u ľudí alebo zvierat. Prejavy intoxikácie vyvolané kortikoidmi neboli nikdy hlásené. V prípade relatívne dlhodobej liečby dávkami vyššími ako 1,5 mg/deň možno očakávať výrazné nežiaduce účinky (pozri časť 4.8).

Mutagénny a karcinogénny potenciál:

Dostupné výsledky štúdií pre glukokortikoidy neodhalili žiadne dôkazy o klinicky významných genotoxických vlastnostiach.

Reprodukčná toxicita:

V štúdiách na zvieratách bol rázštep podnebia pozorovaný u potkanov, myší, škrečkov, králikov, psov a primátov; nie u koní a oviec. V niektorých prípadoch boli tieto divergencie kombinované s poruchami centrálného nervového systému a srdca. U primátov sa účinky na mozog pozorovali po expozícii. Taktiež sa môže spomaliť vnútromaternicový rast. Všetky tieto účinky boli pozorované pri vysokých dávkach.

Hodnotenie enviromentálneho rizika (ERA):

Na základe endokrinného mechanizmu účinku dexametazónu nemožno vylúčiť riziko pre vodné životné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Propylénglykol
Edetan disodný
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Dexametazón nie je fyzikálne kompatibilný s daunorubicínom, doxorubicínom, vankomycínom, difenhydramínom (s lorazepamom a metoklopramidom) a metaraminol bitartrátom a nemá sa miešať s roztokmi obsahujúcimi tieto lieky. Nie je tiež kompatibilný s doxapramom a glykopyrolátom v injekčnej striekačke a s ciprofloxacínom, idarubicínom a midazolamom (zmes 1:1) podávaným injekciou v mieste Y.

Údaje o kompatibilite dexametazónu podávaného nepretržite počas 24 hodín pomocou s.c. injekčnej striekačky:

- kompatibilný s metoklopramidom a morfínom
- možná inkompatibilita s oktreotidom (analóg somatostatínu)
- precipituje s nasledujúcimi liekmi: cyklizín, midazolam, haloperidol, levomepromazín.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené ampulky: 2 roky

Otvorené ampulky: Liek sa má použiť ihneď po prvom otvorení.

Zriedený roztok:

Chemická a fyzikálna stabilita roztoku bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemal

presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 - 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Pre podmienky na uchovávanie po prvom otvorení alebo riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka z bezfarebného neutrálneho skla typu I s jednobodovým miestom zlomu (OPC), s nominálnym objemom 1 ml alebo 2 ml.

Balenie obsahuje 5 alebo 10 ampuliek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri podaní lieku Dexamethasone hameln intravenóznou infúziou sa ako rozpúšťadlo odporúča 5 % roztok glukózy, 0,9 % chlorid sodný a Ringerov roztok. Presná koncentrácia dexametazónu v infúzii sa má určiť podľa požadovanej dávky, príjmu tekutín pacienta a požadovanej rýchlosti odkvapkávania.

V paliatívnej starostlivosti môže byť liek Dexamethasone hameln riedený s 0,9 % chloridom sodným a podaný kontinuálnou subkutánnou infúziou (continuous subcutaneous infusion, CSCI).

Pred použitím je potrebné liek vizuálne skontrolovať. Roztok použite len vtedy, ak je číry a bez viditeľných častíc.

Len na jednorazové použitie.

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0194/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. augusta 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024